

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ketanest-S[®] 5, oplossing voor injectie 5 mg/ml
Ketanest-S[®] 5 Multi-dose, oplossing voor injectie 5 mg/ml
Ketanest-S[®] 25 Multi-dose, oplossing voor injectie 25 mg/ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ketanest-S 5 en Ketanest-S 5 Multi-dose bevatten esketaminehydrochloride, overeenkomend met 5 mg vrij esketaminebase per ml.
Ketanest-S 25 Multi-dose bevat esketaminehydrochloride, overeenkomend met 25 mg vrij esketaminebase per ml.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie voor intraveneuze en intramusculaire toediening.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ketanest-S is bedoeld voor de inductie van algemene anesthesie en als aanvulling bij andere anaesthetica. Ketanest-S is een anaestheticum bij kortdurende diagnostische procedures en kleine chirurgische ingrepen die geen spierrelaxatie behoeven.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Ketanest-S mag slechts worden toegediend door, of onder toezicht van, artsen die ervaring hebben in het toepassingsgebied en in het vrijhouden van de luchtwegen en het controleren van de ademhaling. Reanimatie-apparatuur dient gebruiksklaar te staan.

De intraveneuze toediening dient langzaam, gedurende 60 seconden, te geschieden. Snelle toediening kan tot ademhalingsdepressie of apnoe leiden en het hypertensieve effect versterken.

De individuele reactie op Ketanest-S kan variëren afhankelijk van de dosis, de toedieningsweg, co-medicatie en de leeftijd van de patiënt. De dosis dient individueel te worden aangepast op basis van het klinisch effect. De te gebruiken dosering Ketanest-S bij combinatie met andere anaesthetica is gewoonlijk dezelfde als in het onderstaande advies. Het gebruik van een ander anaestheticum kan een dosis reductie van Ketanest-S mogelijk maken.

Dosering bij verminderde leverfunctie: dosisverlagingen dient overwogen te worden bij patiënten met cirrose of andere vormen van leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.4).

Intramusculaire toediening

Voor de inductie van algemene anesthesie dient 3,3 tot 6,5 mg per kg lichaamsgewicht te worden toegediend. Indien noodzakelijk, kan voor onderhoud van de anesthesie, een aanvullende injectie met de halve tot hele dosis worden toegediend.

Intraveneuze toediening

Voor de inductie van algemene anesthesie dient 0,5 tot 1 mg (S)-(+)-ketamine per kg lichaamsgewicht intraveneus te worden toegediend. De intraveneuze toediening dient langzaam, gedurende 60 seconden, te geschieden. Snelle toediening kan tot ademhalingsdepressie of apnoe leiden en het hypertensieve effect versterken.

Indien noodzakelijk, voor onderhoud van de anesthesie, kan een aanvullende injectie met de halve tot hele dosis worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

- Patiënten bij wie een stijging van de bloeddruk of de intracranieële druk een ernstig risico vormt.
- (S)-(+)-ketaminehydrochloride is gecontraïndiceerd bij gebruik als enig anestheticum bij patiënten met manifeste ischemische hartziekten.
- Eclampsie en pre-eclampsie.
- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

(S)-(+)-ketamine dient voorzichtig gebruikt te worden in de volgende situaties:

- Patiënten met hartinsufficiëntie en onbehandelde hypertensie
- Patiënten met instabiele angina pectoris of een doorgemaakt myocard-infarct binnen 6 maanden voorafgaand aan de behandeling;
- Patiënten met verhoogde intracranieële druk en beschadigingen of aandoeningen van het centrale zenuwstelsel, omdat in het verleden verhoging van de cerebrospinale druk bij anesthesie met (S)-(+)-ketamine werd gedocumenteerd
- Bij oogonderzoek of een chirurgische ingreep aan het oog waarbij de intraoculaire druk niet mag stijgen
- Patiënten met glaucoom of geperforeerd oogletsel omdat Ketanest-S een verhoging van de intraoculaire druk kan veroorzaken
- Patiënten die onder chronische of acute invloed van alcohol staan
- Patiënten die ernstige psychische stoornissen hebben of gehad hebben en een neiging tot hallucineren hebben (zie rubriek 4.8).
- Patiënten met hyperthyreoïdie die onvoldoende behandeld wordt
- Situaties waarin het myometrium van de uterus ontspannen dient te zijn (bijvoorbeeld bij dreigende ruptuur van de uterus, prolaps van de navelstreng)

Bij hoge dosering en snelle, intraveneuze toediening kan ademhalingsdepressie optreden.

Ketanest-S kan gecombineerd worden met andere algemene en locale anaesthetica indien adequate ademhaling wordt onderhouden. Omdat de noodzaak voor aanvullende medicatie en spierrelaxantia niet voorspeld kan worden, verdient het de voorkeur om bij electieve ingrepen de patiënt nuchter te houden. Ketanest-S kan, eventueel, in spoedgevallen worden gegeven aan niet nuchtere patiënten. Atropine, of andere secretieremmers, dienen vóór de inleiding van de anesthesie te worden toegediend.

In geval van onvoldoende ventilatie is er regelmatig een toename van intracraniale druk, intraoculaire druk en spiertonus. In zeldzame gevallen kan de huid rood worden. In enkele gevallen zijn overgevoelighedsreacties (anafylaxie) beschreven. Patiënten in shock kunnen een extra bloeddrukverlaging krijgen.

Tijdens diagnostische en therapeutische procedures in de bovenste luchtwegen kunnen, met name bij kinderen, hyperreflexie en laryngospasmen optreden. Daarom kunnen spierrelaxantia en gecontroleerde beademing nodig zijn bij procedures in de farynx, larynx en bronchi.

Ondanks de grotendeels behouden, beschermende, reflexen kan aspiratie van vloeibare of vaste stoffen niet volledig worden uitgesloten. Daarom, en ook vanwege de mogelijke ademhalingsdepressie, dient er een mogelijkheid te zijn voor intubatie en beademing van de patiënt.

Bij chirurgische ingrepen met viscerale pijn zijn spierrelaxatie en aanvullende anesthesie (gecontroleerde beademing en toediening van lachgas/zuurstof) geïndiceerd.

Bij patiënten met hypertensie of decompensatio cordis dient de hartfunctie voortdurend gecontroleerd te worden.

Na poliklinische anesthesie dient de patiënt onder begeleiding naar huis te gaan en gedurende 24 uur geen alcohol te gebruiken.

Langdurig gebruik

Gevalen van cystitis, inclusief hemorragische cystitis, acuut nierletsel, hydronefrose, en ureteraandoeningen zijn gemeld in patiënten die het racemische ketaminemengsel langdurig hadden gebruikt (een maand tot verscheidene jaren), met name in de setting van misbruik van ketamine. Dergelijke effecten kunnen ook optreden na misbruik van (S)-(+)-ketamine.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

(S)-(+)-ketamine wordt gemetaboliseerd in de lever (zie rubriek 5.2). Een verlengde werkingsduur kan optreden bij patiënten met een verminderde metabole capaciteit, zoals bij patiënten met cirrose of andere vormen van leverfunctiestoornissen. Dosisverlaging dient overwogen te worden bij deze patiënten.

Abnormale leverfunctietesten geassocieerd met (S)-(+)-ketamine gebruik zijn gemeld in het bijzonder bij langdurig gebruik (> 3 dagen) of geneesmiddelenmisbruik.

Misbruik en afhankelijkheid van geneesmiddelen:

In het verleden is misbruik van het geneesmiddel (S)-(+)-ketamine gemeld. In rapporten wordt aangeduid dat ketamine diverse symptomen kan veroorzaken, waaronder, maar niet beperkt tot flashbacks, hallucinaties, dysforie, angstgevoelens, insomnia, desoriëntatie. Bijwerkingen zijn eveneens gemeld; zie "Langdurig gebruik". Dergelijke effecten kunnen ook optreden bij het misbruik van (S)-(+)-ketamine.

Bij personen met een voorgeschiedenis van misbruik of afhankelijkheid van geneesmiddelen kan afhankelijkheid van (S)-(+)-ketamine ontstaan. Daarom dient (S)-(+)-ketamine met voorzichtigheid te worden voorgeschreven en toegediend.

Dit geneesmiddel bevat 3,2 (1,2) mg natrium per ml, hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een natriumbepert dieet.

Het risico op psychische reacties gedurende de recovery-fase (zie rubriek 4.8) kan grotendeels worden beperkt door de gelijktijdige toediening van een benzodiazepine. Dit verlengt de werkingsduur van Ketanest-S. Deze reacties treden minder vaak op indien tijdens het ontwaken aanraking en geluid worden voorkomen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening gecontra-indiceerd:

De combinatie met xanthinderivaten (bijvoorbeeld aminofylline, theofylline) kan de convulsiedrempel verlagen en daarom dient dit soort combinaties vermeden te worden.

Het product mag niet gebruikt worden in combinatie met ergometrine.

Gelijktijdige toediening met voorzorg:

Sympathomimetica (met directe of indirecte werking), schildklierhormonen en vasopressine kunnen een stijging van de bloeddruk en de hartslag veroorzaken. Hiermee dient rekening te worden gehouden indien (S)-(+)-ketamine gelijktijdig wordt toegediend.

Door combinatie met hypnotica, benzodiazepines of neuroleptica worden de bijwerkingen beperkt, maar wordt tevens de duur van de werkzaamheid van (S)-(+)-ketamine verlengd.

Gelijktijdige toediening van barbituraten en opiaten met (S)-(+)-ketamine kan de recovery-fase verlengen.

Van diazepam is bekend dat het de halfwaardetijd van racemisch ketamine kan verhogen en diens farmacokinetische effecten kan verlengen. Daarom kan dosisaanpassing, ook van (S)-(+)-ketamine, noodzakelijk zijn.

Het anesthetisch effect van gehalogeneerde koolwaterstoffen (bijvoorbeeld halothaan, isofluraan, desfluraan, sevofluraan) wordt versterkt door de toediening van (S)-(+)-ketamine en dus kunnen lagere doses gehalogeneerde koolwaterstoffen benodigd zijn.

De werkingsduur van niet-depolariserende (bijvoorbeeld pancuronium) en depolariserende (bijvoorbeeld suxamethonium) spierrelaxantia kan worden verlengd door het gebruik van (S)-(+)-ketamine.

Het risico op cardiale aritmie na de toediening van adrenaline kan toenemen bij gelijktijdige toediening van (S)-(+)-ketamine en gehalogeneerde koolwaterstoffen.

Bij gelijktijdige toediening van (S)-(+)-ketamine en vasopressine werd een stijging van de bloeddruk waargenomen.

Geneesmiddelen die cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) activiteit remmen (zoals claritromycine, diltiazem, ketoconazol, fluconazol) verminderen meestal eliminatie door de lever. Dit resulteert in verhoogde plasma concentraties van CYP3A4 substraat geneesmiddelen, zoals (S)-(+)-ketamine. Een dosisverlaging kan noodzakelijk zijn bij gelijktijdige toediening van (S)-(+)-ketamine en geneesmiddelen die CYP3A4 enzym remmen.

Geneesmiddelen die CYP3A4 activiteit stimuleren (zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, Sint-Janskruid) verhogen meestal eliminatie door de lever. Dit resulteert in verlaagde plasmaconcentraties van CYP3A4 substraat geneesmiddelen, zoals (S)-(+)-ketamine. Een dosisverhoging kan noodzakelijk zijn bij gelijktijdige toediening van (S)-(+)-ketamine en geneesmiddelen die CYP3A4 enzym stimuleren.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens bekend over het gebruik van (S)-(+)-ketamine bij zwangere vrouwen. In dieren is reproductie- en neurotoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Het gebruik van (S)-(+)-ketamine dient tijdens de zwangerschap alleen te worden overwogen indien strikt noodzakelijk en bij toediening dient

steeds overwogen te worden of de mogelijke voordelen voor de moeder opwegen tegen de mogelijke risico's voor het kind. Hoge doses, langdurige anesthesie en frequent gebruik dient waar mogelijk vermeden te worden. (S)-(+)-ketamine passeert de placentabariere en kan, indien toegepast tijdens de bevalling, ademhalingsdepressie bij de pasgeborene veroorzaken.

Borstvoeding

(S)-(+)-ketamine wordt afgescheiden in de moedermelk. Om mogelijke nadelige effecten bij het kind te

voorkomen, dient na behandeling minstens 12 uur gewacht te worden met het geven van borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De behandeling met (S)-(+)-ketamine kan het reactievermogen verminderen. Hiermee dient rekening te worden gehouden in situaties die bijzondere alertheid vereisen, zoals het besturen van een auto.

Na de narcose met (S)-(+)-ketamine mag de patiënt gedurende ten minste 24 uur niet autorijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn gewoonlijk afhankelijk van de dosis en de injectiesnelheid en zijn spontaan reversibel. Bijwerkingen van het zenuwstelsel en psychische stoornissen komen vaker voor indien (S)-ketamine als enig anestheticum wordt toegediend. Kinderen jonger dan 15 jaar en ouderen (boven de 65 jaar) schijnen minder gevoelig te zijn voor deze effecten. Restverschijnselen zijn niet beschreven.

De bijwerkingen zijn als volgt ingedeeld in categorieën op basis van de frequentie waarin zij voorkomen:

<i>Zeer vaak: $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)</i>
<i>Vaak: $\geq 1/100$ en $< 1/10$, ($\geq 1\%$ en $< 10\%$)</i>
<i>Soms: $\geq 1/1000$ en $< 1/100$, ($\geq 0,1\%$ en $< 1\%$)</i>
<i>Zelden: $\geq 1/10.000$ en $< 1/1000$, ($\geq 0,01\%$ en $< 0,1\%$)</i>
<i>Zeer zelden: $< 1/10.000$, ($< 0,01\%$)</i>
<i>Onbekend</i>

<i>Immuunsysteemaandoeningen</i> Zelden	<i>Anafylaxie.</i>
<i>Psychische stoornissen</i> Vaak Onbekend	<i>Reacties tijdens de recovery¹. Hieronder vallen levendige dromen, waaronder nachtmerries, duizeligheid en motorieke onrust². <i>Hallucinaties, dysforie, angst, en disorientatie</i></i>
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i> Soms	<i>Tonische en klonische bewegingen, die op convulsies lijken (als gevolg van toegenomen spiertonus) en nystagmus.</i>
<i>Oogaandoeningen</i> Vaak Soms	<i>Wazig zien Diplopie, toename van de intraoculaire druk.</i>
<i>Hartaandoeningen</i> Vaak Zelden	<i>Voorbijgaande tachycardie, stijging van de bloeddruk en verhoogde hartslag (ong. 20 % van de uitgangswaarde is gebruikelijk) Aritmie en bradycardie</i>
<i>Bloedvataandoeningen</i> Zelden	<i>Hypotensie (speciaal in verband met circulatoire shock).</i>
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i> Vaak	<i>Toename van de vaatweerstand in de pulmonaire circulatie en toename van slijmsecretie. Toegenomen zuurstofverbruik, laryngospasmen en tijdelijke ademhalingsdepressie. (Het risico op ademhalingsdepressie hangt gewoonlijk af van de dosis en de injectiesnelheid.)</i>
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	

Vaak	<i>misselijkheid en braken, toegenomen speekselproductie,</i>
<i>Lever- en gal aandoeningen</i> Onbekend	<i>Leverfunctie afwijkend</i> <i>Geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel[#]</i>
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i> Soms	<i>Morbilliforme huiduitslag en exantheem</i>
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i> Soms	<i>Pijn en erytheem op de injectieplaats.</i>

¹ Wanneer (S)-ketamine als enig anestheticum wordt gebruikt, kunnen tot 30% van de patiënten dosisafhankelijke reacties in de recovery-fase vertonen.

² De incidentie van deze verschijnselen kan grotendeels worden beperkt door toediening van een benzodiazepine.

[#] gemeld na langdurig gebruik > 3 dagen

4.9 Overdosering

De klinische symptomen van overdosering zijn convulsies, cardiale aritmie en ademhalingsstilstand. Ademhalingsstilstand moet behandeld worden met ondersteuning van de ademhaling of gecontroleerde beademing totdat de spontane ademhaling voldoende hersteld is. Convulsies moeten worden behandeld met intraveneuze toediening van diazepam. Indien de behandeling met diazepam onvoldoende respons geeft, wordt de toediening van fenytoïne of thiopental aanbevolen.

Er is momenteel geen specifiek antidotum bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: algemene anaesthetica, ATC-code: N01A X14.

(S)-(+)-ketamine is een snel werkend anaestheticum en analgeticum. Het veroorzaakt een dissociatieve anesthesie. Het analgetisch effect treedt op bij een lagere dosering dan benodigd voor de dissociatieve anesthesie en houdt langer aan. Deze gewenste farmacologische effecten worden toegeschreven aan de blokkade van de N-methyl-D-aspartaat (NMDA) receptoren door esketaminehydrochloride.

Het is bekend dat het effect van de twee bestanddelen van ketamine-racemaat, esketamine ((S)-ketamine) hydrochloride en (R)-ketaminehydrochloride, verschilt in een aantal dier-farmacologische modellen en dat met name esketaminehydrochloride verantwoordelijk is voor het gewenste analgetisch-anesthetisch effect.

Tijdens (S)-(+)-ketamine anesthesie kunnen op het EEG, met name in de frontale gebieden, tekenen van onderdrukking van de bio-electrische cerebrale cortex activiteit worden waargenomen alsmede activatie van de subcorticale structuren. Omdat de spiertonus gehandhaafd blijft of is toegenomen, zijn de beschermende reflexen in het algemeen niet verminderd. De convulsiedrempel is niet verlaagd. Tijdens de spontane ademhaling treedt een verhoging van de liquordruk op welke kan worden vermeden door adequate beademing.

Ten gevolge van een sympaticomimetisch effect veroorzaakt esketaminehydrochloride een toename van de bloeddruk en hartslag waardoor het cardiale zuurstofverbruik stijgt en tegelijkertijd de coronaire doorbloeding toeneemt. De perifere weerstand wordt nauwelijks beïnvloed door tegengestelde (reflex)mechanismen.

Na toediening van esketaminehydrochloride werd een matige hyperventilatie waargenomen zonder wezenlijke beïnvloeding van de bloedgassen. esketaminehydrochloride heeft een relaxerend effect op de bronchiale musculatuur.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In tegenstelling tot de farmacodynamische effecten komen de farmacokinetische eigenschappen van de enantiomeren van ketamine zeer overeen. Er is geen, of slechts een zeer gering, verschil in de farmacokinetiek van esketamine en racemisch ketamine. De farmacokinetiek van ketamine is lineair over een dosis range van 0,125-2,5 mg/kg na IV toediening en een dosis range van 0,25-0,5 mg/kg na IM toediening.

Absorptie

Na intraveneuze toediening vertoont de (S)-(+)-ketamine-concentratie-tijdcurve een initiële stijging (alpha fase) met een halfwaardetijd van 10 - 15 minuten. Deze eerste fase correspondeert klinisch met het anesthetische effect van (S)-(+)-ketamine.

Ketanest-S kan zowel intraveneus als intramusculair worden toegediend. Bij een intraveneuze bolusdosering van 2.5 mg/kg duurt de distributiefase 45 minuten, met een halfwaardetijd van 10-15 minuten. Bij intramusculaire toediening treden maximale plasmaconcentraties op, afhankelijk van de dosering, tussen 5 en 30 minuten na toediening. De plasma (S)-(+)-ketamine piekconcentratie na een intramusculaire dosering van 0.5 mg/kg (S)-(+)-ketamine bedraagt ongeveer 0.14 µg/ml na 25 minuten.

De biologische beschikbaarheid van i.m. toegediend (S)-(+)-ketamine bedraagt 90%.

Distributie

Ketamine wordt snel gedistribueerd naar goed doorbloede weefsels (b.v. hart, longen en hersenen), gevolgd door spieren en perifere weefsels, en uiteindelijk vet.

De werking wordt beëindigd door een combinatie van herdistributie van (S)-(+)-ketamine vanuit de hersenen naar de perifere weefsels en door hepatische biotransformatie tot 4 metabolieten, waarvan metaboliet I (norketamine) een activiteit heeft welke 1/3 is van die van de moedersubstantie. De binding aan plasma-eiwitten bedraagt ongeveer 47%.

Metabolisme

De eliminatiehalfwaardetijd van (S)-(+)-ketamine bedraagt ongeveer 2,5 uur, die van metaboliet I ongeveer 4 uur. CYP3A4 enzym is het enzym dat primair verantwoordelijk is voor ketamine N-demethylering naar norketamine (metaboliet I) in menselijke levermicrosomen. CYP2B6 en CYP2C9 hebben een beperkte bijdrage aan dit proces.

Excretie

(S)-(+)-ketamine en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk renaal uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

(S)-(+)-ketamine is niet genotoxisch.

Uit gepubliceerde onderzoeken bij dieren (inclusief primaten), in doses die resulteren in lichte tot matige anesthesie, is gebleken dat het gebruik van anesthetica tijdens de periode van snelle hersenontwikkeling of synaptogenese resulteert in celverlies in de ontwikkelende hersenen en kan geassocieerd worden met langdurige cognitieve defecten. De klinische relevantie van deze niet-klinische bevindingen is niet bekend. Dieronderzoek heeft uitgewezen dat een racemisch mengsel van (R)(S)-ketamine NMDA antagonistgeïnduceerde neurale celdood (apoptose) kan veroorzaken in jonge en ongeboren dieren. In apen trad neurotoxiciteit in jonge dieren op wanneer de anesthesie langer dan 3 uur duurde, of wanneer kortdurende blootstelling langer dan een maand herhaald werd. De gevoeligheid van foetale apenhersenen op een leeftijd die overeenkomt met mensenhersenen laat in het derde trimester van de

zwangerschap was ongeveer tweemaal groter dan die van neonatale dieren. (S)-(+)-ketamine heeft hetzelfde farmacologische doelwit als (R)(S)-ketamine. De relevantie voor mensen is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE EIGENSCHAPPEN

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ketanest-S 5: natriumchloride, 0.1 N zoutzuur (E507), water voor injectie.

Ketanest-S 5 Multi-dose en Ketanest-S 25 Multi-dose: benzethoniumchloride, natriumchloride, 0.1 N zoutzuur (E507), water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Ketanest-S is chemisch niet compatibel met barbituraten en diazepam. Er ontstaat een neerslag. Deze stoffen mogen derhalve niet met Ketanest-S in dezelfde injectiespuit of infusievloeistof gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Niet in de vriezer bewaren.

Ketanest-S 5 en 25 Multi-dose flacons dienen na opening in de koelkast (2-8°C) te worden bewaard.

Indien helder, uiterlijk binnen 7 dagen gebruiken.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ketanest-S 5: 10 ampullen (wit-glas) met 5 ml injectievloeistof.

Ketanest-S 5 Multi-dose: 5 glazen (wit-glas) multi-dose flacons met grijze chlorobutyl rubberen stopper, met 20 ml injectievloeistof.

Ketanest-S 25 Multi-dose: 5 glazen (wit-glas) multi-dose flacons met grijze chlorobutyl rubberen stopper met 10 ml injectievloeistof.

Het kan zijn dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Parenterale geneesmiddelen moeten visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring vóór toediening als de oplossing en de verpakking dit toelaten.

Ketanest-S 5 en Ketanest-S 5 Multi-dose worden niet aanbevolen voor verdunning.

Aangebroke ampullen dienen te worden vernietigd.

Ketanest-S 25 Multi-dose: Om een oplossing bevattende 0,5 mg esketamine per ml te maken, voegt men 10 ml van de Ketanest-S 25 multi-dose oplossing toe aan 500 ml 5% dextrose of 0,9% fysiologisch zout oplossing. Indien aseptisch bereid, is deze oplossing maximaal 24 uur houdbaar indien niet boven 25°C bewaard. Indien niet aseptisch bereid is deze oplossing maximaal 24 uur houdbaar in de koelkast (2-8°C) en maximaal 12 uur indien niet boven 25°C bewaard.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer bv
Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle a/d IJssel

Pfizer: 0800-MEDINFO (63 34 636)

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ingeschreven in het register onder:

Ketanest-S 5, oplossing voor injectie 5 mg/ml	RVG 22550
Ketanest-S 5 Multi-dose, oplossing voor injectie 5 mg/ml	RVG 24775
Ketanest-S 25 Multi-dose, oplossing voor injectie 25 mg/ml	RVG 24776

9 DATUM VAN EERSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING/ HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Ketanest-S 5: 19 januari 1999.

Ketanest-S 5 Multi-dose en Ketanest-S 25 Multi-dose: 13 september 1999.

Datum van eerste hernieuwing van de vergunning:

Ketanest-S 5: 19 januari 2014.

Ketanest-S 5 Multi-dose en Ketanest-S 25 Multi-dose: 13 september 2014.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 02 april 2020.